

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年10月21日 (21.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/089410 A1

(51) 国際特許分類?: A61K 45/00, 31/4178, 31/496,  
31/4025, 31/4523, 31/4164, 31/135, A61P 25/04

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004758

(22) 国際出願日: 2004年4月1日 (01.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-099785 2003年4月3日 (03.04.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 白倉 史郎 (SHIRAKURA, Shiro). 九里 俊二 (KUNORI, Shunji). 月井 勝義 (TSUKII, Katsuyoshi). 片山 圭士 (KATAYAMA, Keishi). 土岐 真一郎 (TOKI, Shinichiro). 廣瀬 了 (HIROSE, Ryo).

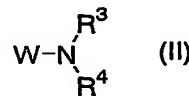
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE AND/OR REMEDY FOR NEUROPATHIC PAIN

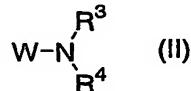
(54) 発明の名称: 神経因性疼痛の予防及び/または治療剤



(57) Abstract: It is intended to provide a preventive and/or a remedy for neuropathic pain which contains as the active ingredient a compound having antagonism to histamine H3 receptor such as a compound represented by the following general formula (II) or a pharmacologically acceptable salt thereof: (II) wherein W represents a group capable of imparting an antagonistic activity and/or an agonistic activity to histamine H3 receptor when attached to the 4- or 5-position of an imidazole ring; and R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are the same or different and each represents optionally substituted lower alkyl, etc.

(57) 要約:

ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物、例えば式(II)



(式中、Wはイミダゾール環の4位または5位に結合したときにヒスタミンH3受容体拮抗活性及び/または作用活性を与える基であり、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び/または治療剤を提供する。

WO 2004/089410 A1

## 明 細 書

### 神経因性疼痛の予防及び／または治療剤

#### 技術分野

本発明は、ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤に関する。

#### 背景技術

神経因性疼痛は、末梢または中枢神経系の機能異常による病的な難治性の疼痛であり、傷害や危害から体を守る生体警告信号としての感覚や急性痛と対比される痛みである。神経因性疼痛は、外傷、手術、ヘルペスウイルスやエイズウイルス等の感染、癌、糖尿病等の代謝異常等によって引き起こされる神経障害により発症することが知られており、その発症メカニズムについては不明な点が多いが、末梢または中枢神経系の機能的・可塑的変化によって引き起こされると考えられている。神経因性疼痛の治療には、神経ブロック療法、電気刺激療法、抗てんかん薬、抗けいれん薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬等による薬物療法等が使用されているが、三叉神経痛に対するカルマバゼピンの効果等を除き著効を示す例は殆ど無く、有効な神経因性疼痛治療剤の開発が望まれている。

一方、ヒスタミン受容体には、H1、H2、H3、H4 受容体の 4 種類のサブタイプが存在することが知られている。ヒスタミン H3 受容体は、1983 年に Arrang らによって発見され [ネイチャー (Nature)、1983 年、302 卷、832-837 頁]、1999 年にクローニングがなされた [モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、1999 年、55 卷、1101-1107 頁]。ヒスタミン H3 受容体は、知覚神経、脊髄及び中枢神経系にその発現が認められ、オートレセプターまたはヘテロレセプターとして神経伝達物質の遊離を調節している。ヒスタミン H3 受容体拮抗剤の適応対象疾患としてはアルツハイマー病、摂食障害、睡眠障害、注意欠陥過活動性障害等が想定されている (EP09832300)。またヒスタミン H3 受容体拮抗薬と急性の侵害性の痛みとの関連が報告されているが [例えばブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、1994 年、第 111 卷、p.1269-1279；ファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・ビヘイビア (Pharmacology, Biochemistry and Behavior)、2002 年、第 72 卷、p.751-760 参照]、ヒスタミン H3

受容体拮抗薬と神経因性疼痛との関連についてはこれまで報告がない。

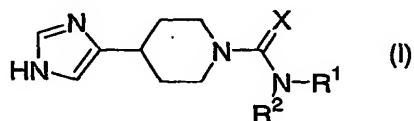
## 発明の開示

本発明の目的は、ヒスタミン H3 拮抗作用を有する化合物を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(24)に関する。

(1) ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(2) ヒスタミン H<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が式(I)

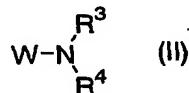


(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルを表すか、またはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す)で表される化合物である前記(1)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(3) R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の一方が水素原子であり、もう一方が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルであり、Xが硫黄原子である前記(2)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(4) ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物がチオペラミドである前記(1)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(5) ヒスタミン H<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が式 (II)



(式中、Wはイミダゾール環の4位または5位に結合したときにヒスタミンH3受容体拮抗活性及び／または作用活性を与える基であり、

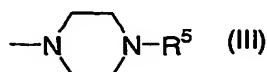
$R^3$  及び  $R^4$  は同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルを表すか、または  $R^3$  及び  $R^4$  が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) で表される化合物またはそ

の薬理学的に許容される塩である前記(1)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(6) R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルである前記(5)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

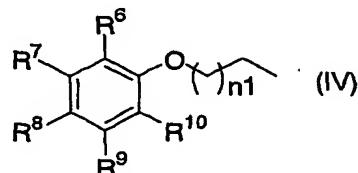
(7) R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する前記(5)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(8) -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>が式(III)



(式中、R<sup>5</sup>は低級アルキル、環状アルキル、アリール、アラルキル、低級アルカノイル、環状アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニルまたはアミノアルキルカルボニルを表す)で表される基である前記(5)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

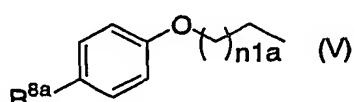
(9) Wが式(IV)



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の環状アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノを表し、

n1は1～7の整数を表す)で表される基である前記(5)～(8)のいずれかに記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

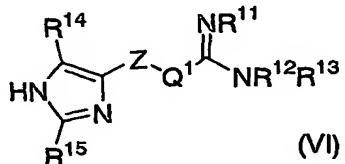
(10) Wが式(V)



(式中、R<sup>8a</sup>は前記R<sup>8</sup>と同義であり、n1aは前記n1と同義である)で表される基である前記(5)～(8)のいずれかに記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(11) n1が1または2である前記(10)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(12) ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式(VI)

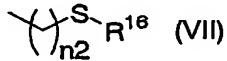


[式中、Zは置換もしくは非置換の低級アルキレンを表し、

Q<sup>1</sup>は硫黄原子、-NH-または-CH<sub>2</sub>-を表し、

R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>及びR<sup>15</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、環状アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、

R<sup>12</sup>は水素原子、低級アルキル、環状アルキルアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは式(VII)

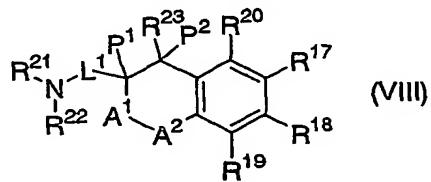


(式中、n2は1～4の整数を表し、R<sup>16</sup>は低級アルキル、環状アルキルアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)で表される基を表し、

R<sup>14</sup>は水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す]で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩である前記(1)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(13) ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物がクロベンプロピットである前記(1)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(14) ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式(VIII)



{式中、A<sup>1</sup>は結合またはカルボニルを表し、

A<sup>2</sup>は酸素原子または硫黄原子を表し、

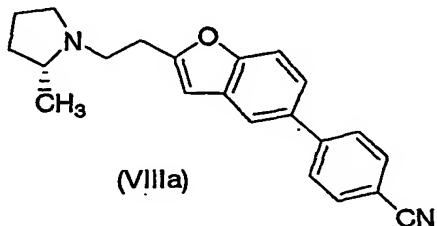
L<sup>1</sup>はフッ素原子またはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキレンを表し、

P<sup>1</sup>及びP<sup>2</sup>は水素原子を表すか、または一緒になって結合を表し、

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>及びR<sup>20</sup>は同一または異なって水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキカルボニル、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-NR<sup>24a</sup>R<sup>24b</sup>（式中、R<sup>24a</sup>及びR<sup>24b</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表す）、-C(=O)-NR<sup>24c</sup>R<sup>24d</sup>（式中、R<sup>24c</sup>及びR<sup>24d</sup>はそれぞれ前記R<sup>24a</sup>及びR<sup>24b</sup>と同義である）、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>24e</sup>R<sup>24f</sup>（式中、R<sup>24e</sup>及びR<sup>24f</sup>はそれぞれ前記R<sup>24a</sup>及びR<sup>24b</sup>と同義である）、-L<sup>2</sup>-R<sup>25</sup> [式中、L<sup>2</sup>は酸素原子、硫黄原子、低級アルキレン、低級アルケニレン、-S(0)-、-S(0)<sub>2</sub>-、-C(0)-、-C(=NOR<sup>26</sup>)-（式中、R<sup>26</sup>は水素原子または低級アルキルを表す）または-N(R<sup>27</sup>)-（式中、R<sup>27</sup>は水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表す）を表し、R<sup>25</sup>は環状アルキル、アリールまたは複素環基を表す] または-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-R<sup>28</sup> [式中、L<sup>3</sup>は環状アルキレン、アリレン、脂環式複素環基から任意の水素原子を1つ除いてできる2価の基またはヘテロアリレンを表し、L<sup>4</sup>は結合、酸素原子、硫黄原子、低級アルキレン、低級アルケニレン、-C(0)-、-C(=NOR<sup>26a</sup>)-（式中、R<sup>26a</sup>は前記R<sup>26</sup>と同義である）または-N(R<sup>27a</sup>)-（式中、R<sup>27a</sup>は前記R<sup>27</sup>と同義である）を表し、R<sup>28</sup>は前記R<sup>25</sup>と同義である] を表し、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>及びR<sup>20</sup>のうち少なくとも一つは環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-L<sup>2</sup>-R<sup>25</sup>（式中、L<sup>2</sup>及びR<sup>25</sup>はそれぞれ前記と同義である）または-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-R<sup>28</sup>（式中、L<sup>3</sup>、L<sup>4</sup>及びR<sup>28</sup>はそれぞれ前記と同義である）を表し、R<sup>21</sup>及びR<sup>22</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、アラルキル、複素環基または複素環アルキルを表すか、R<sup>21</sup>とR<sup>22</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成し、

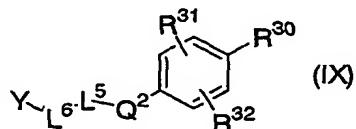
$R^{23}$  は水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルチオ、アリール、複素環基、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、 $-NR^{29a}R^{29b}$  (式中  $R^{29a}$  及び  $R^{29b}$  はそれぞれ前記  $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  と同義である)、 $C(=O)-NR^{29c}R^{29d}$  (式中  $R^{29c}$  及び  $R^{29d}$  はそれぞれ前記  $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  と同義である) または  $-SO_2-NR^{29e}R^{29f}$  (式中  $R^{29e}$  及び  $R^{29f}$  はそれぞれ前記  $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  と同義である) を表す} で表される化合物である前記 (1) 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(15) ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が式 (VIIIa)

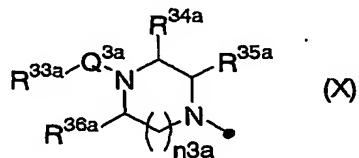


で表される化合物 (ABT-239) である前記 (1) 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(16) ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が式 (IX)



{式中、Y は式 (X)}



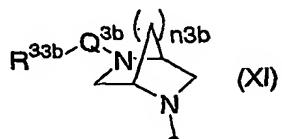
[式中、n3a は 1 または 2 であり、

$Q^{3a}$  は結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$  または  $-C(=NR^{37})-$  (式中、 $R^{37}$  は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、低級アルコキシ、アリールまたはアラルキルを表す) を表し、

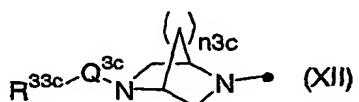
$R^{33a}$  は水素原子、アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、環状アルコキシ、置換

もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の複素環基または $-W^1-C(R^{38a})(R^{38b})-NR^{39a}R^{39b}$ （式中、 $W^1$ は結合または置換もしくは非置換の低級アルケレンを表し、 $R^{38a}$ 及び $R^{38b}$ は同一または異なる水素原子、アミノ、アラルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 $R^{39a}$ 及び $R^{39b}$ は同一または異なる水素原子、アミノスルホニル、低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルキルスルホニル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、環状アルカノイル、環状アルキルスルホニル、アラルキル、アロイル、アリールスルホニル、複素環アルキル、複素環カルボニル、複素環アルカノイル、複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、 $R^{39a}$ 及び $R^{39b}$ が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成するか、または $R^{38a}$ もしくは $R^{38b}$ 及び $R^{39a}$ もしくは $R^{39b}$ がそれぞれが隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）を表し、

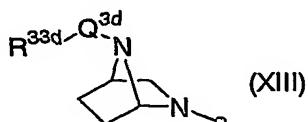
$R^{34a}$ 、 $R^{35a}$ 及び $R^{36a}$ は同一または異なる水素原子または低級アルキルを表す]で表される基、式(XI)



(式中、 $n3b$ 、 $Q^{3b}$ 及び $R^{33b}$ はそれぞれ前記 $n3a$ 、 $Q^{3a}$ 及び $R^{33a}$ と同義である)で表される基、式(XII)



(式中、 $n3c$ 、 $Q^{3c}$ 及び $R^{33c}$ はそれぞれ前記 $n3a$ 、 $Q^{3a}$ 及び $R^{33a}$ と同義である)で表される基または式(XIII)



(式中、 $Q^{3d}$ 及び $R^{33d}$ はそれぞれ前記 $Q^{3a}$ 及び $R^{33a}$ と同義である)で表される基を表し、

$L^5$ は結合、置換もしくは非置換のアリールで置換されていてもよい低級アルキレンを表し、

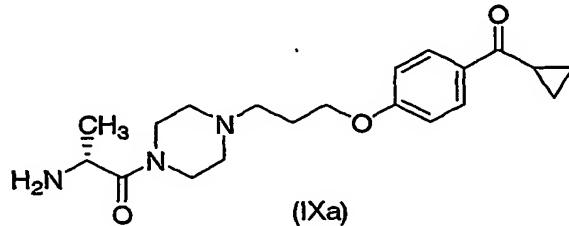
$L^6$ は結合、置換もしくは非置換の低級アルキレンまたは置換もしくは非置換の環状アルキレンを表すが、 $L^5$ 及び $L^6$ が同時に結合を表すことはなく、

$Q^2$ は酸素原子、硫黄原子、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2$ または $-C\equiv C-$ を表し、

$R^{30}$ はハロゲン、アミノ、シアノ、アミノカルボニル、環状アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、環状アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル、アラルキル、アロイル、アリールスルホニル、芳香族複素環カルボニル、芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、 $-CHR^{40a}-OR^{41a}$ （式中、 $R^{40a}$ は水素原子、低級アルキル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、アリールまたはアラルキルを表し、 $R^{41a}$ は水素原子、低級アルキル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、トリ低級アルキルシリル、アリールまたはアラルキルを表す）または $-C(R^{40b})=N-OR^{41b}$ （式中、 $R^{40b}$ 及び $R^{41b}$ はそれぞれ前記 $R^{40a}$ 及び $R^{41a}$ と同義である）を表し、

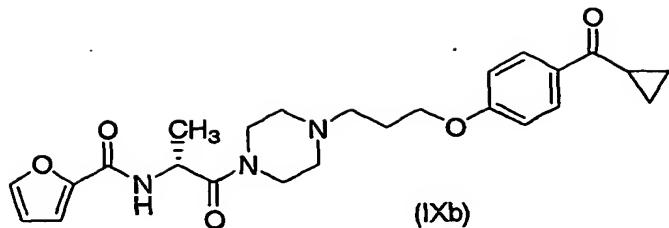
$R^{31}$ 及び $R^{32}$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アジド、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、低級アルキル、パーフルオロ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシまたはパーフルオロ低級アルコキシを表すか、または $R^{31}$ と $R^{32}$ が一緒になって $-OCH_2C(O)-$ を表す}で表される化合物である前記（1）記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

（17）ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式（IXa）



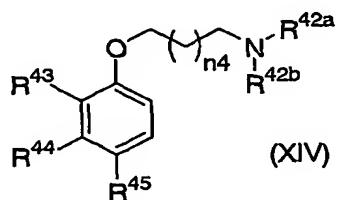
で表される化合物（A-304121）である前記（1）記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

（18）ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式（IXb）



で表される化合物 (A-317920) である前記 (1) 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(19) ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が式 (XIV)



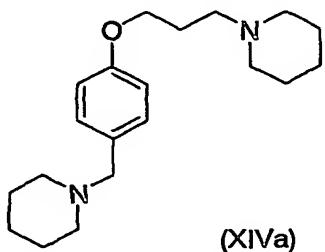
{式中、n4 は 0～4 の整数を表し、

R<sup>42a</sup> 及び R<sup>42b</sup> は同一または異なって低級アルキル、低級アルケニル、環状アルキルまたは環状アルキルアルキルを表すか、R<sup>42a</sup> 及び R<sup>42b</sup> が隣接する窒素原子と一緒になって含窒素複素環基を形成し、

R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup> 及び R<sup>45</sup> のうち 2 つは同一または異なって水素原子またはハロゲンを表し、残る1つは置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルケニル、置換もしくは非置換の複素環アルキニル、-L<sup>7</sup>-L<sup>8</sup>-Q<sup>4</sup> [式中、L<sup>7</sup> は結合または酸素原子を表し、L<sup>8</sup> は置換もしくは非置換の低級アルキレン、環状アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表し、Q<sup>4</sup> は脂環式複素環基または-NR<sup>46a</sup>R<sup>46b</sup> (式中、R<sup>46a</sup> 及び R<sup>46b</sup> は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、アリール、アラルキル、複素環基または複素環アルキルを表す)、-N(L<sup>8a</sup>-Q<sup>4a</sup>)R<sup>47</sup> (式中、L<sup>8a</sup> 及び Q<sup>4a</sup> はそれぞれ前記 L<sup>8</sup> 及び Q<sup>4</sup> と同義であり、R<sup>47</sup> は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、複素環基または複素環アルキルを表す) または-L<sup>9</sup>-C(L<sup>8b</sup>-Q<sup>4b</sup>)R<sup>48</sup>R<sup>49</sup> (式中、L<sup>8b</sup> 及び Q<sup>4b</sup> はそれぞれ前記 L<sup>8</sup> 及び Q<sup>4</sup> と同義であり、L<sup>9</sup> は結合、置換もしくは非置換の低級アルキレン、環状アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表し、R<sup>48</sup> は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、複素環基または複素環アルキルを

表し、R<sup>49</sup>は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシを表す)を表す}で表される化合物である前記(1)記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(20) ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が式 (XIVa)



で表される化合物 (JNJ-5207852) である前記 (1) 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

(21) ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物の有効量を投与する工程を含むことを特徴とする、神経因性疼痛の予防及び／または治療方法。

(22) ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が前記 (2) ~ (20) のいずれかに記載の化合物である前記 (21) 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療方法。

(23) 神経因性疼痛の予防及び／または治療剤の製造のための、ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物の使用。

(24) ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が前記 (2) ~ (20) のいずれかに記載の化合物である前記 (23) 記載のヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物の使用。

以下、式 (I)、(II)、(VI)、(VIII)、(IX) 及び (XIV) で表される化合物を、それぞれ化合物 (I)、(II)、(VI)、(VIII)、(IX) 及び (XIV) という。他の式番号の化合物についても同様である。

式 (I) ~ 式 (XIV) の各基の定義において、以下の例示が挙げられる。

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を表す。

低級アルキルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1~10 のアルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシリル、ヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル及びトリ低級アルキルシリルにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。ジ低級アルキルアミノカルボニルにおける2つの低級アルキル部分及びトリ低級アルキルシリルにおける3つの低級アルキル部分はそれぞれ同一でも異なっていてもよい。

低級アルキレン、ヒドロキシ低級アルキル、環状アルキルアルキル、アミノアルキルカルボニル、アラルキル及び複素環アルキルにおけるアルキレン部分は、前記低級アルキルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

環状アルキルとしては、例えば炭素数3~8の環状アルキルが挙げられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

環状アルキルアルキル、環状アルコキシ、環状アルカノイル及び環状アルキルスルホニルにおける環状アルキル部分は、前記環状アルキルと同義である。

環状アルキレンは前記環状アルキルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2~6のアルケニルが挙げられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、クロチル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

低級アルケニレン及び複素環アルケニルにおけるアルケニレン部分は前記低級アルケニルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2~6のアルキニルが挙げられ、より具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等が挙げられる。

低級アルキニレン及び複素環アルキニルにおけるアルキニレン部分は、前記低級アルキニルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

低級アルカノイル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1~7のアルカノイルが挙げられ、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イ

ソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等が挙げられる。

複素環アルカノイルにおけるアルキレンカルボニル部分は、前記低級アルカノイルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

アリールとしては、例えば炭素数6~14のアリールが挙げられ、具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等が挙げられる。

アラルキル、アリールオキシ、アロイル及びアリールスルホニルにおけるアリール部分は、前記アリールと同義である。

アリレンは前記アリールから水素原子を1つ除いたものと同義である。

複素環基としては芳香族複素環基、脂環式複素環基等が挙げられる。

複素環アルキル、複素環アルケニル、複素環アルキニル、複素環カルボニル、複素環アルカノイル及び複素環スルホニルにおける複素環基部分は、前記複素環基と同義である。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはピリジル、ピリドニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ブリニル等が挙げられる。

芳香族複素環カルボニル及び芳香族複素環スルホニルにおける芳香族複素環基部分は、前記芳香族複素環基と同義である。

ヘテロアリレンは前記芳香族複素環基から水素原子を1つ除いたものと同義である。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3~8員の環

が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペリジル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル等が挙げられる。

脂環式複素環基から任意の水素原子を1つ除いてできる2価の基における脂環式複素環基部分は前記脂環式複素環基と同義である。

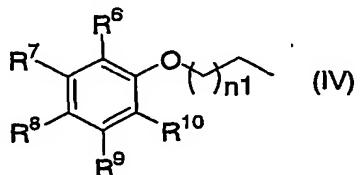
隣接する窒素原子と一緒にになって形成される含窒素複素環基ならびに隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒にになって形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む3~9員の単環式複素環基（該単環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3~8員の環が縮合した二環または三環式で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環式複素環基（該縮環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、具体的にはアジリジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、パーキドロアゾシニル等が挙げられる。

置換低級アルキル、置換低級アルキレン、置換環状アルキル、置換環状アルキレン、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換環状アルカノイル、置換アリール、置換アラルキル、置換アリールオキシ、置換アロイル、置換低級アルカノイルアミノ、置換複素環基、置換複素環アルキル、置換複素環アルケニル、置換複素環アルキニル、置換芳香族複素環基、置換脂環式複素環基、隣接する窒素原子と一緒にになって形成される置換含窒素複素環基ならびに隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒にになって形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~8の、ハロゲン、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、低級アルキル、環状アルキル、アリール、アラルキル、低級アルカノイル、環状アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカ

ルボニル、アミノアルキルカルボニル等が挙げられる。ここでハロゲン、低級アルキル、環状アルキル、アリール、低級アルカノイル及び低級アルコキシカルボニルはそれぞれ前記と同義である。環状アルカノイルにおける環状アルキル部分は前記と同義である。アラルキル及びアミノアルキルカルボニルにおけるアルキレン部分はそれぞれ前記と同義である。アラルキル及びアロイルにおけるアリール部分はそれぞれ前記と同義である。

パーフルオロ低級アルキル及びパーフルオロ低級アルコキシは、それぞれ水素原子が全てフッ素原子で置換された低級アルキル及び低級アルコキシである。

Wはイミダゾール環の4位または5位に結合したときにヒスタミンH3受容体拮抗活性及び／または作用活性を与える基であればいずれでもよいが、例えば式(IV)



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及びn1はそれぞれ前記と同義である)で表される基が挙げられる。

化合物(I)、(II)、(VI)、(VIII)、(IX)及び(XIV)の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

化合物(I)、(II)、(VI)、(VIII)、(IX)及び(XIV)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸等の有機酸塩等が挙げられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩が挙げられる。

本発明の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤の有効成分であるヒスタミンH3拮抗作用を有する化合物は、ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物であればその構造は問わず、例えばペプチド化合物であっても、非ペプチド化合物であってもよい。

神経因性疼痛は、外傷、圧迫、手術、ヘルペスウイルス、エイズウイルス等の感染、癌、糖尿病等の代謝異常等の疾病が原因となって、末梢または中枢神経系に障害が生じた結果、何らかの機能異常により生じる慢性で難治性の疼痛である。具体的には、例えば絞扼性神経障害、幻肢痛、術後神経痛、帯状疱疹後痛、脳卒中後の視床痛、神経性腰痛、脊髄損傷、三叉神経痛、舌咽神経痛、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬による鎮痛効果が不十分な癌性疼痛等がある。症状としては、例えば灼熱痛、アロデニア(非侵害性の刺激に対して激痛を感じる)、痛覚過敏等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物の例として、下記の化合物を挙げることができる。

チオペラミド (Thioperamide)、シプラリスト (Cipralist)、GT-2227、GT-2394、A-331440、A-317920、A-304121、A-320436、ABT-239、ABT-834、UCL-1972、UCL-1409、FUB-181、FUB-470、Sch-50971、インペンタミン (Impentamine)、シプロキシファン (Ciproxitfan)、クロベンプロピット (Clobenpropit)、JNJ-5207852、VUF-5228  
以下の文献または特許に記載の化合物

日本薬理学雑誌、1999年、第114巻、第2号、p.89-106

バイオオーガニック・アンド・メディシナルケミストリー・レターズ (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters)、2000年、第10巻、p.2379-2382；同、2002年、第12巻、p.3309-3312

ドラッグス・オブ・ザ・フューチャー (Drugs of the Future)、1996年、第21巻、p.507-520

EP0978512、EP0982300、US6008240、US6211199、US6297259、US6316475、US6329392、US2001/0049367、US2002/0035103、US2002/0111340、US2003/134835、W092/15567、W093/12093、W093/14070、W094/17058、W095/14007、W096/29315、W096/38141、W096/38142、W097/29092、W099/24405、W099/31089、W000/06254、W000/06552、

W000/42023、W000/63208、W000/64884、W001/66534、W001/68651、W001/68652、W001/73023、W001/74773、W001/74810、W001/74813、W001/74814、W001/74815、W002/06223、W002/12190、W002/12214、W002/12224、W002/13821、W002/15905、W002/24657、W002/24658、W002/24659、W002/24695、W002/32893、W002/40461、W002/44141、W002/056871、W002/074758、W002/076925、W002/079168、W003/040106、W003/050099、W003/059341、W003/059342、W003/064411、W003/066604、W003/104235

これらの化合物は、上記の文献または特許に記載の方法等によって合成することができる。

次に、代表的な化合物の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

神経因性疼痛モデルには、神経損傷によってもたらされるラット神経因性疼痛モデルである絞扼性神経損傷ラット、糖尿病による神経障害によってもたらされる神経因性疼痛モデルであるストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラット [ペイン (Pain)、1996年、第68巻、p.293-299] を用いた。なお欧洲において、神経因性疼痛（ヘルペス後神経痛、神経性腰痛、糖尿病性神経痛）への適応を取得している抗けいれん薬のガバベンチンは絞扼性神経損傷ラット及びストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいて、疼痛反応改善作用を示すことが報告されている [ペイン (Pain)、1999年、第80巻、p.391-398；ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、2000年、131巻、282-286頁]。

ヒスタミン H<sub>3</sub>受容体拮抗剤の神経因性疼痛抑制作用の評価における被験化合物には、チオベラミド、化合物A、A-304121、A-317920、ABT-239、JNJ-5027852 及びクロベンプロピットを用いた。化合物AはEP0982300に記載の化合物43 [N-{3-(4-cyanophenoxy)propyl}diethylamine hydrogen oxalate]である。

#### 試験例1：絞扼性神経損傷ラットにおける薬物の神経因性疼痛抑制作用（1）

実験は、T. Mosconi、L. Krugerらの方法 [ペイン (Pain)、1996年、第64巻、p.37-57] を改良したG. M. Pitcherらの方法 [ペイン (Pain)、1999年、第83巻、p.37-46]に準じて行った。

雄性SD系ラット (Sprague-Dawley rat) を用い、ペントバルビタール麻酔下で、坐骨神経をできる限り中枢側で剥離し、剥離部分に長さ2mmのPE-60ポリエチレ

ンチューブカフ（商品名：Intramedic、サイズ：PE-60、Becton Dickinson 社製）を覆い被せ、絞扼性神経損傷ラットを作製した。作製後 14～21 日目に以下の試験を実施した。なお薬物評価には、von Frey filament [商品名：touch test sensory evaluator、型番：model 58011、室町機械（株）製] にて測定した 50%閾値が 4 g 未満を示す動物を用いた。

神経因性疼痛で特徴的に認められるアロデニアまたは痛覚過敏の測定には前記の von Frey filament を用いた。痛覚閾値は W. J. Dixon の up down 法 [Annual Review of Pharmacology and Toxicology]、1980 年、第 20 卷、p.441-462] にて算出した。ラットをステンレス製のケージ（幅 750×奥行き 210×高さ 170 mm）に入れ、少なくとも 20 分間環境に慣らした後に痛覚閾値を測定した。正常ラットの痛覚閾値は 10 g 前後であり、絞扼性神経損傷ラットの手術側の足では痛覚閾値の低下が認められた。薬物投与前、投与 30 分後、1 時間後、1.5 時間後、2 時間後に痛覚閾値を測定した。被験化合物は蒸留水に懸濁させて、2 mL/kg の容量で腹腔内投与した。

図 1、図 2、図 3、図 4、図 5 及び図 6 に、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下（アロデニア）に対するチオペラミド、化合物 A、A-304121、A-317920、ABT-239 及び JNJ-5207852 の結果を示す。チオペラミド、化合物 A、A-304121、A-317920、ABT-239 及び JNJ-5207852 は、絞扼性神経損傷ラットで認められる手術足の痛覚閾値の低下を改善した。

#### 試験例 2：絞扼性神経損傷ラットにおける薬物の神経因性疼痛抑制作用（2）

試験例 1 と同様の方法にて絞扼性神経損傷ラットを作製し、作製後 14～21 日目に以下の試験を実施した。

冷刺激性アロデニアの測定は、Choi らの方法 [ペイン (Pain)、1994 年、第 59 卷、p.369-376] に従って行った。絞扼性神経損傷ラットを、下部に金属メッシュをセッティングしたアクリル製ケージ（幅 900×奥行き 210×高さ 140 mm）に入れ、少なくとも 20 分間環境に慣らした後に、アセトン約 30 μL を左足後肢裏（かかとに近い所）に適用し、逃避反応（足を舐める、噛む、振る）を測定した。5 分間隔で 5 回アセトンを適用し、4 回以上逃避反応を示した個体を病態と見なし、薬物を投与した。なお投与条件は試験例 1 と同様に、被験化合物を蒸留水に懸濁させて、2 mL/kg の容

量で腹腔内投与した。

図7に絞扼性神経損傷ラットの冷刺激性アロデニアに対する化合物Aを投与した結果を示す。化合物Aは、逃避反応回数を低下させ、絞扼性神経損傷ラットで認められる冷刺激性アロデニアを改善した。

#### 試験例3： streptozotシン誘発糖尿病性疼痛ラットにおける薬物の神経因性疼痛抑制作用

実験はN. A. Calcuttらの方法 [プリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、1997年、第122巻、p.1478-1482]に準じて行った。雄性SDラットに対してstreptozotシンを60 mg/kgの用量で腹腔内投与し、streptozotシン誘発糖尿病性疼痛ラットを作製した。投与6週間後の血糖値が250 mg/dl以上で、前記のvon Frey filamentにて測定した50%反応閾値が4 g以下の動物についてのみ実験に供した。痛覚閾値はラットをステンレス製のケージ(幅750×奥行き210×高さ170 mm)に入れ、少なくとも20分間環境に慣らした後に測定した。なお、streptozotシンを投与していないラットの痛覚閾値は10 g前後であり、streptozotシンを投与した糖尿病ラットにおいて明らかな痛覚閾値の低下が認められた。なお投与条件は試験例1と同様に、被験化合物を蒸留水に懸濁させて、2 mL/kgの容量で腹腔内投与した。

図8、図9及び図10にstreptozotシン誘発糖尿病性疼痛ラットの痛覚閾値の低下に対するチオベラミド、化合物A及びA-304121の結果を示す。チオベラミド、化合物A及びA-304121は、streptozotシン誘発糖尿病性疼痛ラットで認められる痛覚閾値の低下を改善した。

#### 試験例4： 絞扼性神経損傷ラットにおける薬物の神経因性疼痛抑制作用(3)

試験例1と同様の方法にて絞扼性神経損傷ラットを作製し、作製後14~21日目に以下の方法に従って、脳室内投与による試験を実施した。

ペントバルビタール麻酔下で、ラットの頭部を脳定位固定装置に固定した。ガイドカニューレとしては、長さ21 mm、外径0.8 mm及び内径0.5 mmのステンレススチール管を用い、インナーカニューレとしては外径0.4 mm及び内径0.3 mmのステンレススチール製を用い、ガイドカニューレの先端から1 mm突き出るよう調整した。ガイドカニューレは左側脳室に挿入し、歯科用アクリルセメントで頭蓋骨に固

定した。ラットは手術後 3 日から 1 週間の回復期間をおいて実験に供した。インナーカニューレとマイクロシリンジ (50  $\mu\text{L}$ ) をポリエチレンチューブで連結し、マイクロ・インフュージョンポンプ（商品名：CMA/100、CMA/Microdialysis 社製）を用いて 4  $\mu\text{L}/\text{分}$  の流速で薬物を注入した。被験化合物は生理食塩水に溶解して、10  $\mu\text{L}$  の容量にて脳室内投与した。

図 11、図 12 及び図 13 に絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下に対するクロベンプロピット、化合物 A 及び A-304121 の作用を示す。クロベンプロピット、化合物 A) 及び A-304121 は、絞扼性神経損傷ラットで認められる痛覚閾値の低下を改善した。

#### 試験例 5：絞扼性神経損傷ラットにおける薬物の神経因性疼痛抑制作用 (4)

ヒスタミン H3 受容体拮抗薬による疼痛改善作用が、ヒスタミン H3 受容体を介した作用であるかを判定する目的で拮抗実験を行なった。試験例 1 と同様の方法にて絞扼性神経損傷ラットを作製し、試験例 4 と同様の方法にて脳室内投与にて試験を実施した。被験化合物は生理食塩水に溶解して、10  $\mu\text{L}$  の容量にて脳室内投与した。痛覚閾値を測定した後に、溶媒（生理食塩水）またはヒスタミン H3 受容体作動薬である(R)- $\alpha$ -メチルヒスタミン〔ネイチャー (Nature)、1987 年、327 卷、p.117-123〕を投与し、その 15 分後に溶媒（生理食塩水）または A-304121 を投与した。薬物投与 15、30 分後の痛覚閾値を測定した。

図 14 に絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下に対する A-304121 と(R)- $\alpha$ -メチルヒスタミンの作用を示す。A-304121 は、絞扼性神経損傷ラットで認められる痛覚閾値の低下を改善した。一方、ヒスタミン H3 受容体作動薬である(R)- $\alpha$ -メチルヒスタミンを前処置した群においては、A-304121 の作用が抑制された。

上記の結果から、ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が、種々の神経因性疼痛モデルで有効であることが示された。また、その作用はヒスタミン H3 受容体作動薬によって抑制された。

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口投与または静脈内投与等の非経口投与のいずれかから予防及び／または治療のために最も効果的な投与経路を適宜選択することができる。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤の例としては、例えば、注射剤等を挙

げることができる。

錠剤等の固形製剤の製造には、例えば、乳糖、マンニット等の賦形剤、デンプン等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロビルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤を用いることができる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、希釈剤、防腐剤、フレーバー類、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種またはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の医薬の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質または重篤度により異なるが、通常経口の場合、成人一人当たり0.01 mg～1 g/kg、好ましくは0.05～50 mg/kgを一日一回ないし数回投与する。しかし、これら投与量及び投与回数は、前記の種々の条件により変動する。

以下に、本発明の態様を実施例により説明するが、本発明はこの実施例に限定されることはない。

#### 図面の簡単な説明

図1は、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下（アロデニア）に対するチオペラミドの効果を示す図である。縦軸は痛覚閾値（g）、横軸は投与後の時間（単位：分）を表す。

- ◆- : チオペラミド 100 mg/kg 投与群
- ▲- : チオペラミド 30 mg/kg 投与群
- : チオペラミド 10 mg/kg 投与群
- △- : チオペラミド 3 mg/kg 投与群
- : コントロール
- : 正常動物

\* : P<0.05 [コントロール群対比のダネット・テスト (Dunnett-test)]

\*\* : P<0.01 [コントロール群対比のダネット・テスト (Dunnett-test)]

図2は、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下(アロデニア)に対する化合物Aの効果を示す図である。縦軸は痛覚閾値(g)、横軸は投与後の時間(単位:分)を表す。

—◇—：化合物A 30 mg/kg 投与群

—▲—：化合物A 10 mg/kg 投与群

—●—：化合物A 3 mg/kg 投与群

—○—：コントロール

—□—：正常動物

\* : P<0.05 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

\*\* : P<0.01 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

図3は、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下(アロデニア)に対するA-304121の効果を示す図である。縦軸は痛覚閾値(g)、横軸は投与後の時間(単位:分)を表す。

—◆—：A-304121 100 mg/kg 投与群

—▲—：A-304121 30 mg/kg 投与群

—●—：A-304121 10 mg/kg 投与群

—○—：コントロール

—□—：正常動物

\* : P<0.05 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

図4は、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下(アロデニア)に対するA-317920の効果を示す。縦軸は痛覚閾値(g)、横軸は投与後の時間(単位:分)を表す。

—◆—：A-317920 100 mg/kg 投与群

—▲—：A-317920 30 mg/kg 投与群

—●—：A-317920 10 mg/kg 投与群

—○—：コントロール

—□—：正常動物

\* : P<0.05 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

図5は、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下(アロデニア)に対するABT-239の効果を示す。縦軸は痛覚閾値(g)、横軸は投与後の時間(単位:時間)を表す。

—◆— : ABT-239 10 mg/kg 投与群

—▲— : ABT-239 3 mg/kg 投与群

—●— : ABT-239 1 mg/kg 投与群

—○— : コントロール

—□— : 正常動物

\* : P<0.05 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

図 6 は、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下（アロデニア）に対する JNJ-5207852 の効果を示す。縦軸は痛覚閾値 (g)、横軸は投与後の時間（単位：時間）を表す。

—◆— : JNJ-5207852 30 mg/kg 投与群

—▲— : JNJ-5207852 10 mg/kg 投与群

—●— : JNJ-5207852 3 mg/kg 投与群

—○— : コントロール

—□— : 正常動物

\* : P<0.01 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

図 7 は、絞扼性神経損傷ラットの冷刺激性アロデニアに対する化合物 A の効果を示す図である。縦軸は逃避反応回数、横軸は投与後の時間（単位：分）を表す。

—◆— : 化合物 A 30 mg/kg 投与群

—▲— : 化合物 A 10 mg/kg 投与群

—●— : 化合物 A 3 mg/kg 投与群

—○— : コントロール

\* : P<0.05 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

図 8 は、ストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラットの痛覚閾値の低下に対するチオペラミドの効果を示す図である。縦軸は痛覚閾値 (g)、横軸は投与後の時間（単位：分）を表す。

—◆— : チオペラミド 100 mg/kg 投与群

—▲— : チオペラミド 30 mg/kg 投与群

—○— : コントロール

—□— : 正常動物

\* : P<0.05 [コントロール群対比のダネット・テスト (Dunnett-test)]

\*\* : P<0.01 [コントロール群対比のダネット・テスト (Dunnett-test)]

図 9 は、ストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラットの痛覚閾値の低下に対する化合物 A の効果を示す図である。縦軸は痛覚閾値 (g)、横軸は投与後の時間 (単位: 分) を表す。

—◆— : 化合物 A 30 mg/kg 投与群

—▲— : 化合物 A 10 mg/kg 投与群

—●— : 化合物 A 3 mg/kg 投与群

—○— : コントロール

—□— : 正常動物

\* : P<0.05 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

\*\* : P<0.01 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

図 10 は、ストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラットの痛覚閾値の低下に対する A-304121 の効果を示す。縦軸は痛覚閾値 (g)、横軸は投与後の時間 (単位: 分) を表す。

—◆— : A-304121 100 mg/kg 投与群

—▲— : A-304121 30 mg/kg 投与群

—●— : A-304121 10 mg/kg 投与群

—○— : コントロール

—□— : 正常動物

\* : P<0.05 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

図 11 は、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下 (アロデニア) に対するクロベンプロピットの効果を示す。縦軸は痛覚閾値 (g)、横軸は投与後の時間 (単位: 分) を表す。

—◆— : クロベンプロピット 100 μg 投与群

—▲— : クロベンプロピット 30 μg 投与群

—●— : クロベンプロピット 10 μg 投与群

—○— : コントロール

図 12 は、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下 (アロデニア) に対する化合

物 A の効果を示す。縦軸は痛覚閾値 (g)、横軸は投与後の時間 (単位: 分) を表す。

-▲- : 化合物 A 100  $\mu\text{g}$  投与群

-●- : 化合物 A 30  $\mu\text{g}$  投与群

-○- : コントロール

\* : P<0.05 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

図 13 は、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下 (アロデニア) に対する A-304121 の効果を示す。縦軸は痛覚閾値 (g)、横軸は投与後の時間 (単位: 分) を表す。

-▲- : A-304121 100  $\mu\text{g}$  投与群

-○- : コントロール

\* : P<0.05 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

\*\*\* : P<0.001 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

図 14 は、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下に対する A-304121 と R-(-)- $\alpha$ -メチルヒスタミンの効果を示す。縦軸は痛覚閾値 (g)、横軸は投与後の時間 (単位: 分) を表す。

-▲- : R-(-)- $\alpha$ -メチルヒスタミン 10  $\mu\text{g}$ +A-304121 100  $\mu\text{g}$  投与群

-△- : R-(-)- $\alpha$ -メチルヒスタミン 10  $\mu\text{g}$ +溶媒投与群

-●- : 溶媒+A-304121 100  $\mu\text{g}$  投与群

-○- : 溶媒+溶媒投与群

-□- : 正常動物

\* : P<0.05 [溶媒+溶媒投与群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

#### 発明を実施するための最良の形態

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。チオベラミド 40 g、乳糖 286.8 g 及び馬鈴薯澱粉 60 g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10%水溶液 120 g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2 g を加えて混合し、径 8 mm の杵を持った打錠機 (菊水社製 RT-15 型) で打錠を行って、錠剤 (1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する) を得る。

### 処方

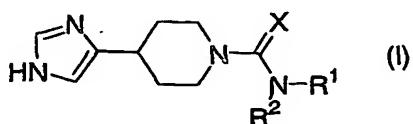
チオペラミド	20	mg
乳糖	143.4	mg
馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロビルセルロース	6	mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6</u>	<u>mg</u>
	200	mg

### 産業上の利用可能性

本発明により、ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤が提供される。

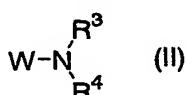
### 請求の範囲

1. ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。
2. ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルを表すか、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す)で表される化合物である請求の範囲 1 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

3. R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の一方が水素原子であり、もう一方が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルであり、Xが硫黄原子である請求の範囲 2 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。
4. ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物がチオペラミドである請求の範囲 1 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。
5. ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が式 (II)

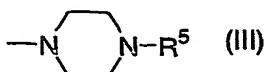


(式中、Wはイミダゾール環の4位または5位に結合したときにヒスタミン H3 受容体拮抗活性及び／または作用活性を与える基であり、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルを表すか、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩である請求の範囲 1 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

6. R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルである請求の範囲 5 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

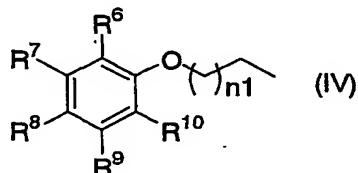
7.  $R^3$  及び  $R^4$  が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する請求の範囲 5 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

### 8. $-\text{NR}^3\text{R}'^4$ が式 (III)



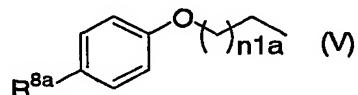
(式中、R<sup>5</sup>は低級アルキル、環状アルキル、アリール、アラルキル、低級アルカノイル、環状アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニルまたはアミノアルキルカルボニルを表す)で表される基である請求の範囲5記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

### 9. Wが式 (IV)



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の環状アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノを表し、n1は1～7の整数を表す)で表される基である請求の範囲5～8のいずれかに記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

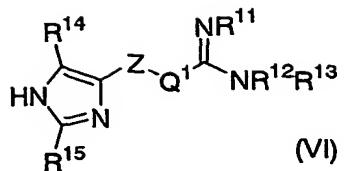
### 10. Wが式 (V)



(式中、R<sup>8a</sup>は前記R<sup>8</sup>と同義であり、n1aは前記n1と同義である)で表される基である請求の範囲5~8のいずれかに記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

11. n1 が 1 または 2 である請求の範囲 10 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

#### 12. ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式(VI)

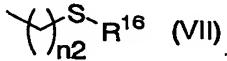


[式中、Zは置換もしくは非置換の低級アルキレンを表し、

$Q^1$ は硫黄原子、-NH-または-CH<sub>2</sub>-を表し、

R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>及びR<sup>15</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、環状アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、

$R^{12}$ は水素原子、低級アルキル、環状アルキルアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは式 (VII)

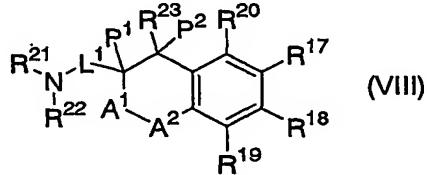


(式中、n2は1~4の整数を表し、R<sup>16</sup>は低級アルキル、環状アルキルアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)で表される基を表し、

$R^{14}$ は水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す]で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩である請求の範囲1記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

13. ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物がクロベンプロピットである請求の範囲 1 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

14. ヒスタミン H<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が式 (VIII)



{式中、 $A^1$ は結合またはカルボニルを表し、

$A^2$  は酸素原子または硫黄原子を表し、

$L^1$ はフッ素原子またはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキレンを表し、

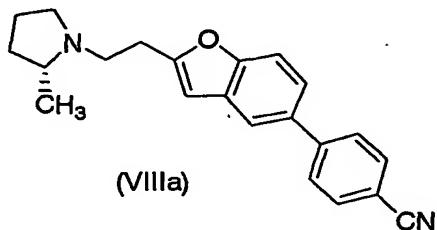
$P^1$ 及び $P^2$ は水素原子を表すか、または一緒にになって結合を表し、

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 及び $R^{20}$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキ

シ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-NR<sup>24a</sup>R<sup>24b</sup>（式中、R<sup>24a</sup>及びR<sup>24b</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表す）、-C(=O)-NR<sup>24c</sup>R<sup>24d</sup>（式中、R<sup>24c</sup>及びR<sup>24d</sup>はそれぞれ前記R<sup>24a</sup>及びR<sup>24b</sup>と同義である）、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>24e</sup>R<sup>24f</sup>（式中、R<sup>24e</sup>及びR<sup>24f</sup>はそれぞれ前記R<sup>24a</sup>及びR<sup>24b</sup>と同義である）、-L<sup>2</sup>-R<sup>25</sup>〔式中、L<sup>2</sup>は酸素原子、硫黄原子、低級アルキレン、低級アルケニレン、-S(0)-、-S(0)<sub>2</sub>-、-C(0)-、-C(=NOR<sup>26</sup>)-（式中、R<sup>26</sup>は水素原子または低級アルキルを表す）または-N(R<sup>27</sup>)-（式中、R<sup>27</sup>は水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表す）を表し、R<sup>25</sup>は環状アルキル、アリールまたは複素環基を表す〕または-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-R<sup>28</sup>〔式中、L<sup>3</sup>は環状アルキレン、アリレン、脂環式複素環基から任意の水素原子を1つ除いてできる2価の基またはヘテロアリレンを表し、L<sup>4</sup>は結合、酸素原子、硫黄原子、低級アルキレン、低級アルケニレン、-C(0)-、-C(=NOR<sup>26a</sup>)-（式中、R<sup>26a</sup>は前記R<sup>26</sup>と同義である）または-N(R<sup>27a</sup>)-（式中、R<sup>27a</sup>は前記R<sup>27</sup>と同義である）を表し、R<sup>28</sup>は前記R<sup>25</sup>と同義である〕を表し、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>及びR<sup>20</sup>のうち少なくとも一つは環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-L<sup>2</sup>-R<sup>25</sup>（式中、L<sup>2</sup>及びR<sup>25</sup>はそれぞれ前記と同義である）または-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-R<sup>28</sup>（式中、L<sup>3</sup>、L<sup>4</sup>及びR<sup>28</sup>はそれぞれ前記と同義である）を表し、R<sup>21</sup>及びR<sup>22</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、アラルキル、複素環基または複素環アルキルを表すか、R<sup>21</sup>とR<sup>22</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成し、R<sup>23</sup>は水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルチオ、アリール、複素環基、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、-NR<sup>29a</sup>R<sup>29b</sup>（式中 R<sup>29a</sup>及びR<sup>29b</sup>はそれぞれ前記R<sup>24a</sup>及びR<sup>24b</sup>と同義である）、

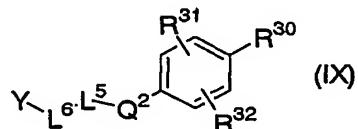
$C(=O)-NR^{29c}R^{29d}$  (式中  $R^{29c}$  及び  $R^{29d}$  はそれぞれ前記  $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  と同義である) または  $-SO_2-NR^{29e}R^{29f}$  (式中  $R^{29e}$  及び  $R^{29f}$  はそれぞれ前記  $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  と同義である) を表す}で表される化合物である請求の範囲1記載の神経因性疼痛の予防及び/または治療剤。

15. ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式(VIIIa)

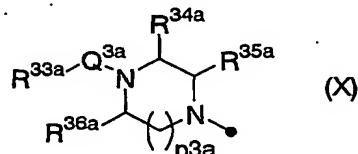


で表される化合物である請求の範囲1記載の神経因性疼痛の予防及び/または治療剤。

16. ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式(IX)



[式中、Yは式(X)]



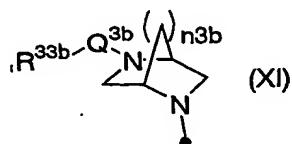
[式中、n3aは1または2であり、

$Q^{3a}$ は結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ または $-C(=NR^{37})-$  (式中、 $R^{37}$ は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、低級アルコキシ、アリールまたはアラルキルを表す)を表し、

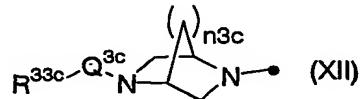
$R^{33a}$ は水素原子、アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、環状アルコキシ、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の複素環基または $-W^1-C(R^{38a})(R^{38b})-NR^{39a}R^{39b}$  (式中、 $W^1$ は結合または置換もしくは非置換の低級アルキレンを表し、 $R^{38a}$ 及び $R^{38b}$ は同一または異なって水素原子、アミノ、アラルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 $R^{39a}$ 及び $R^{39b}$ は同一または異なっ

て水素原子、アミノスルホニル、低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルキルスルホニル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、環状アルカノイル、環状アルキルスルホニル、アラルキル、アロイル、アリールスルホニル、複素環アルキル、複素環カルボニル、複素環アルカノイル、複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、 $R^{39a}$  及び  $R^{39b}$  が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成するか、または  $R^{38a}$  もしくは  $R^{38b}$  及び  $R^{39a}$  もしくは  $R^{39b}$  がそれぞれが隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表し、

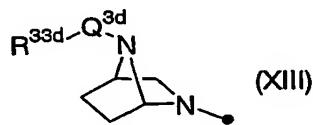
$R^{34a}$ 、 $R^{35a}$  及び  $R^{36a}$  は同一または異なって水素原子または低級アルキルを表す] で表される基、式 (XI)



(式中、 $n3b$ 、 $Q^{3b}$  及び  $R^{33b}$  はそれぞれ前記  $n3a$ 、 $Q^{3a}$  及び  $R^{33a}$  と同義である) で表される基、式 (XII)



(式中、 $n3c$ 、 $Q^{3c}$  及び  $R^{33c}$  はそれぞれ前記  $n3a$ 、 $Q^{3a}$  及び  $R^{33a}$  と同義である) で表される基または式 (XIII)



(式中、 $Q^{3d}$  及び  $R^{33d}$  はそれぞれ前記  $Q^{3a}$  及び  $R^{33a}$  と同義である) で表される基を表し、 $L^5$  は結合、置換もしくは非置換のアリールで置換されていてもよい低級アルキレンを表し、

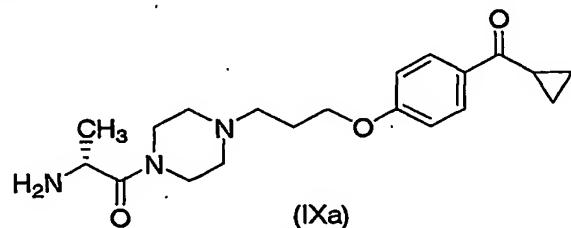
$L^6$  は結合、置換もしくは非置換の低級アルキレンまたは置換もしくは非置換の環状アルキレンを表すが、 $L^5$  及び  $L^6$  が同時に結合を表すことはなく、

$Q^2$  は酸素原子、硫黄原子、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$  または  $-C\equiv C-$  を表し、

$R^{30}$ はハロゲン、アミノ、シアノ、アミノカルボニル、環状アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、環状アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル、アラルキル、アロイル、アリールスルホニル、芳香族複素環カルボニル、芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、 $-CHR^{40a}-OR^{41a}$ （式中、 $R^{40a}$ は水素原子、低級アルキル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、アリールまたはアラルキルを表し、 $R^{41a}$ は水素原子、低級アルキル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、トリ低級アルキルシリル、アリールまたはアラルキルを表す）または $-C(R^{40b})=N-OR^{41b}$ （式中、 $R^{40b}$ 及び $R^{41b}$ はそれぞれ前記 $R^{40a}$ 及び $R^{41a}$ と同義である）を表し、

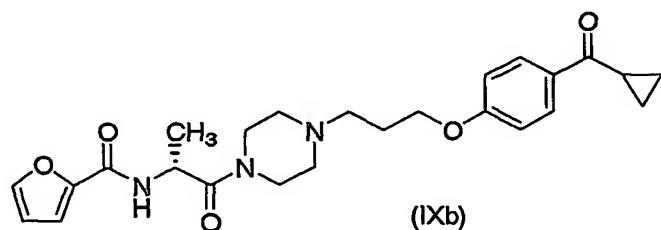
$R^{31}$ 及び $R^{32}$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アジド、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、低級アルキル、パーフルオロ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシまたはパーフルオロ低級アルコキシを表すか、または $R^{31}$ と $R^{32}$ が一緒になって $-OCH_2C(=O)-$ を表す}で表される化合物である請求の範囲1記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

17. ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式(IXa)



で表される化合物である請求の範囲1記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

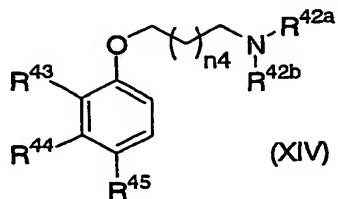
18. ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式(IXb)



で表される化合物である請求の範囲1記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療

剤。

19. ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が式 (XIV)

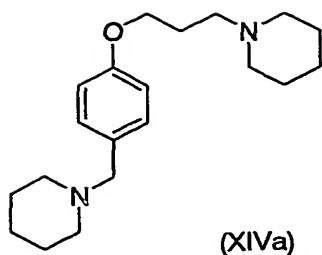


{式中、n4 は 0~4 の整数を表し、

$\text{R}^{42a}$  及び  $\text{R}^{42b}$  は同一または異なって低級アルキル、低級アルケニル、環状アルキルまたは環状アルキルアルキルを表すか、 $\text{R}^{42a}$  及び  $\text{R}^{42b}$  が隣接する窒素原子と一緒になって含窒素複素環基を形成し、

$\text{R}^{43}$ 、 $\text{R}^{44}$  及び  $\text{R}^{45}$  のうち 2 つは同一または異なって水素原子またはハロゲンを表し、残る1つは置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルケニル、置換もしくは非置換の複素環アルキニル、 $-\text{L}^7-\text{L}^8-\text{Q}^4$  [式中、 $\text{L}^7$  は結合または酸素原子を表し、 $\text{L}^8$  は置換もしくは非置換の低級アルキレン、環状アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表し、 $\text{Q}^4$  は脂環式複素環基または $-\text{NR}^{46a}\text{R}^{46b}$  (式中、 $\text{R}^{46a}$  及び  $\text{R}^{46b}$  は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、アリール、アラルキル、複素環基または複素環アルキルを表す)、 $-\text{N}(\text{L}^{8a}-\text{Q}^{4a})\text{R}^{47}$  (式中、 $\text{L}^{8a}$  及び  $\text{Q}^{4a}$  はそれぞれ前記  $\text{L}^8$  及び  $\text{Q}^4$  と同義であり、 $\text{R}^{47}$  は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、複素環基または複素環アルキルを表す) または $-\text{L}^9-\text{C}(\text{L}^{8b}-\text{Q}^{4b})\text{R}^{48}\text{R}^{49}$  (式中、 $\text{L}^{8b}$  及び  $\text{Q}^{4b}$  はそれぞれ前記  $\text{L}^8$  及び  $\text{Q}^4$  と同義であり、 $\text{L}^9$  は結合、置換もしくは非置換の低級アルキレン、環状アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表し、 $\text{R}^{48}$  は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、環状アルキル、環状アルキルアルキル、複素環基または複素環アルキルを表し、 $\text{R}^{49}$  は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシを表す) を表す} で表される化合物である請求の範囲1記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

20. ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が式 (XIVa)



で表される化合物である請求の範囲1記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

21. ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物の有効量を投与する工程を含むことを特徴とする、神経因性疼痛の予防及び／または治療方法。
22. ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が請求の範囲 2~20 のいずれかに記載の化合物である請求の範囲 21 記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療方法。
23. 神経因性疼痛の予防及び／または治療剤の製造のための、ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物の使用。
24. ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物が請求の範囲 2~20 のいずれかに記載の化合物である請求の範囲 23 記載のヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物の使用。

図 1

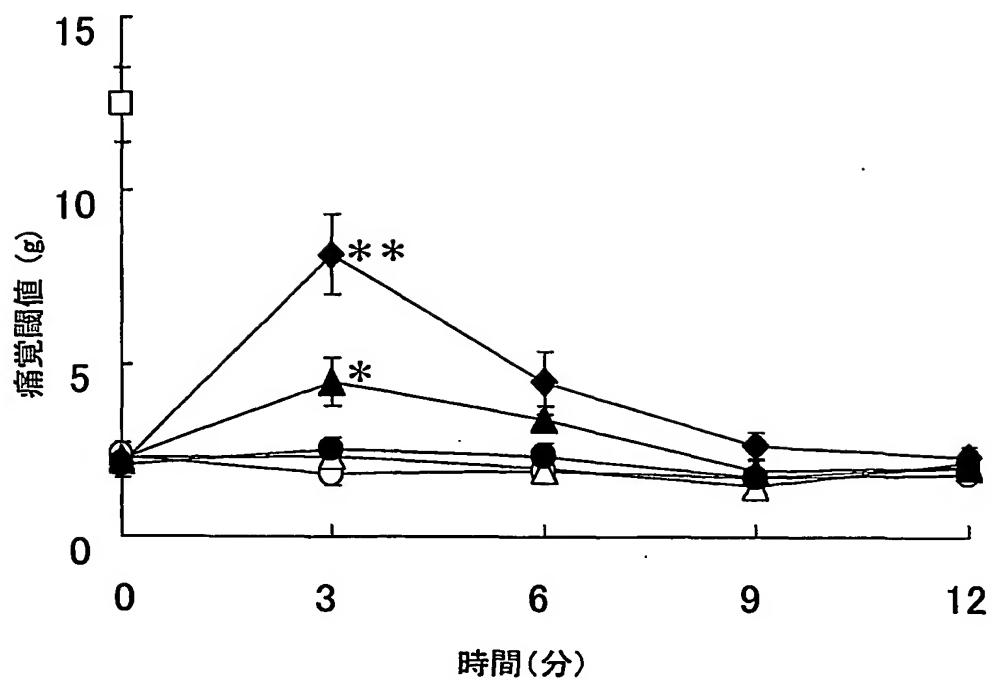


図 2

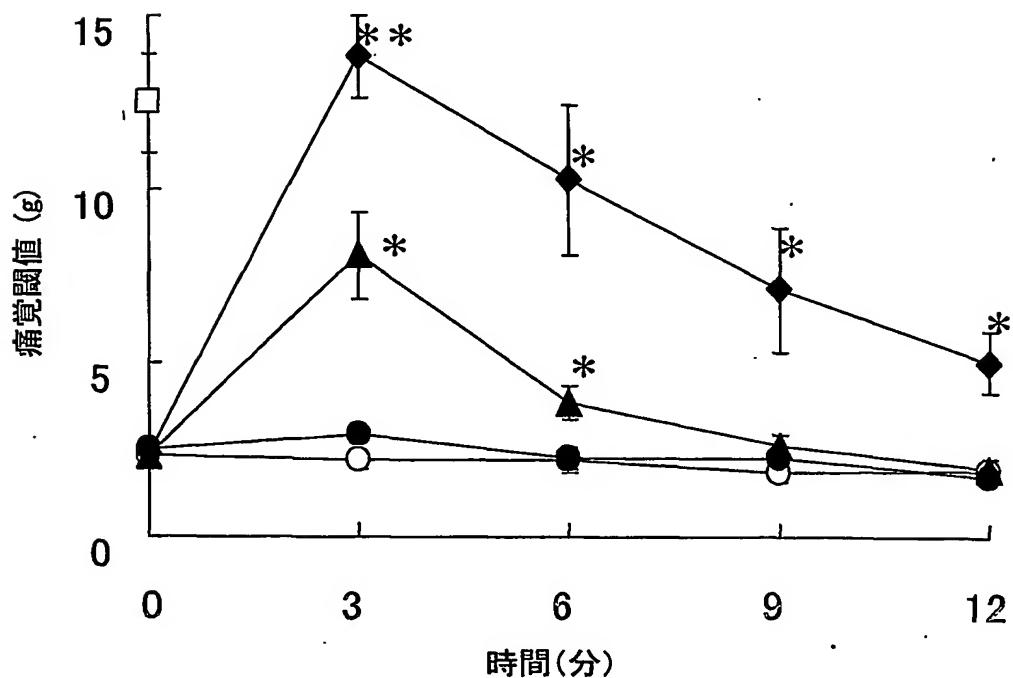


図 3

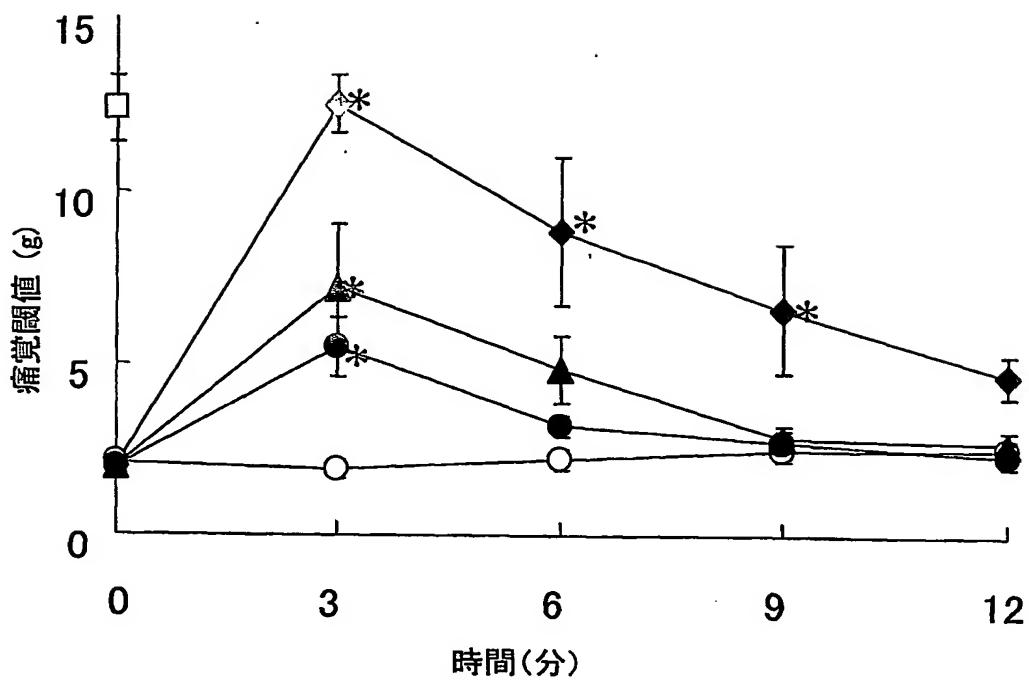


図 4

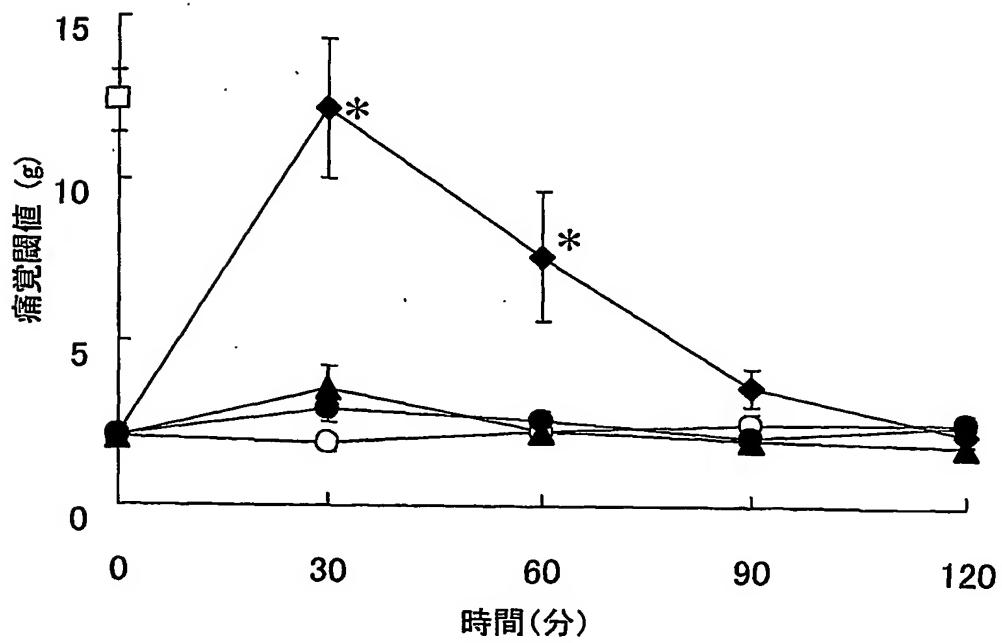


図 5

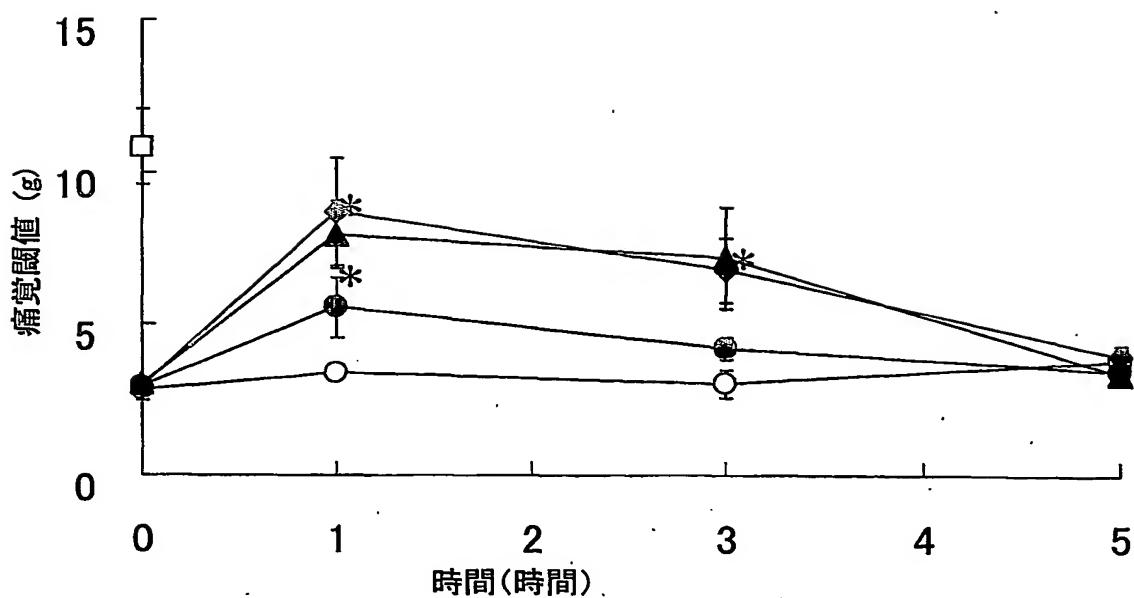


図 6

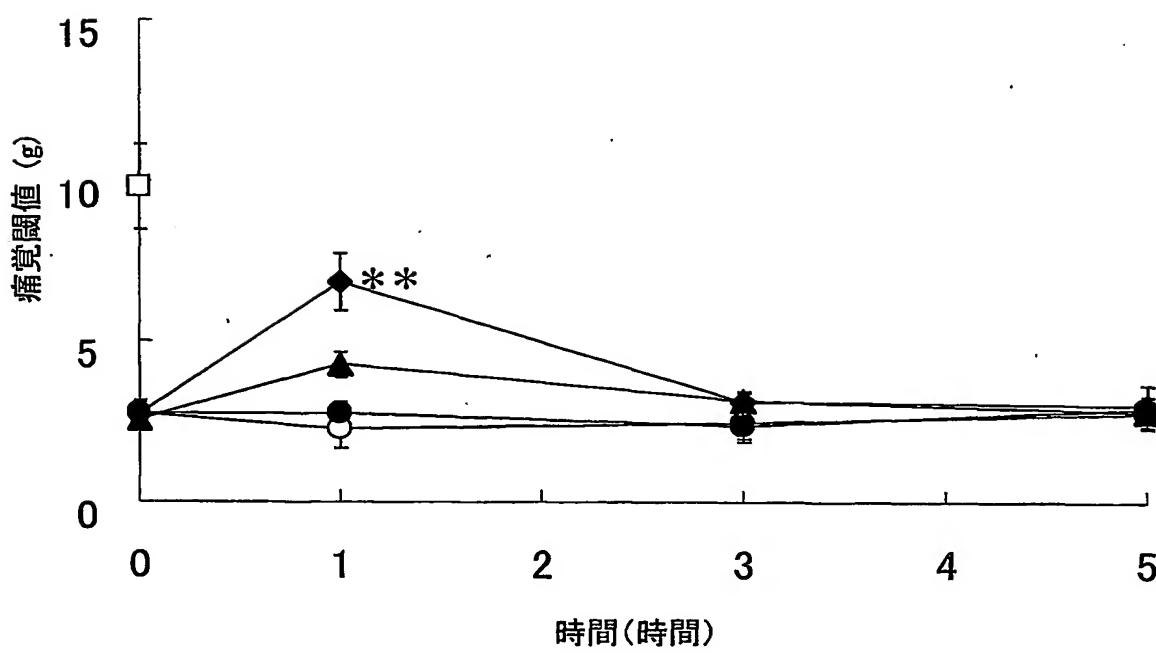


図 7

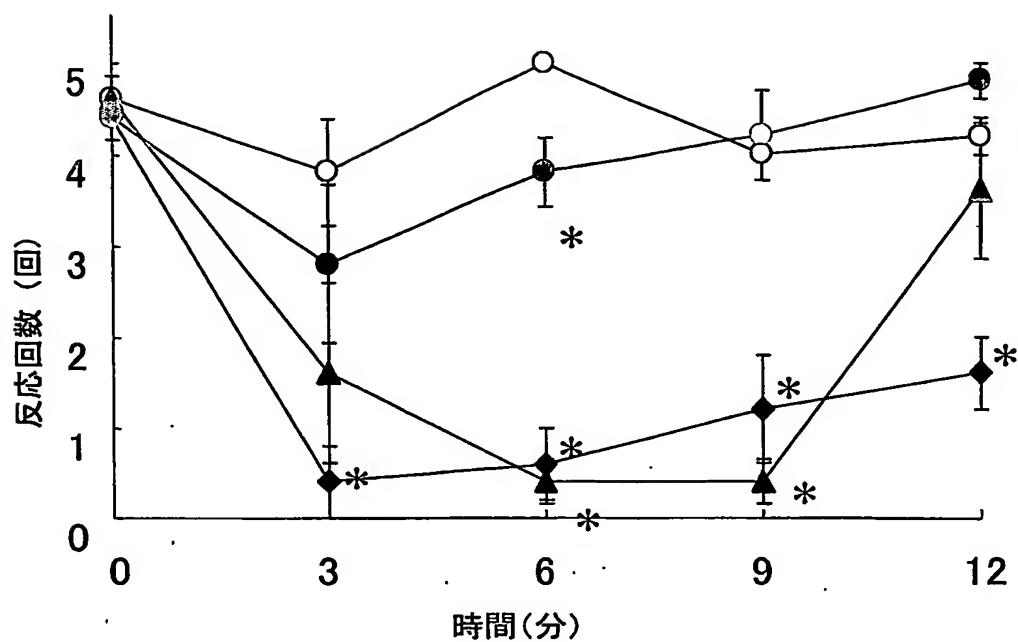


図 8

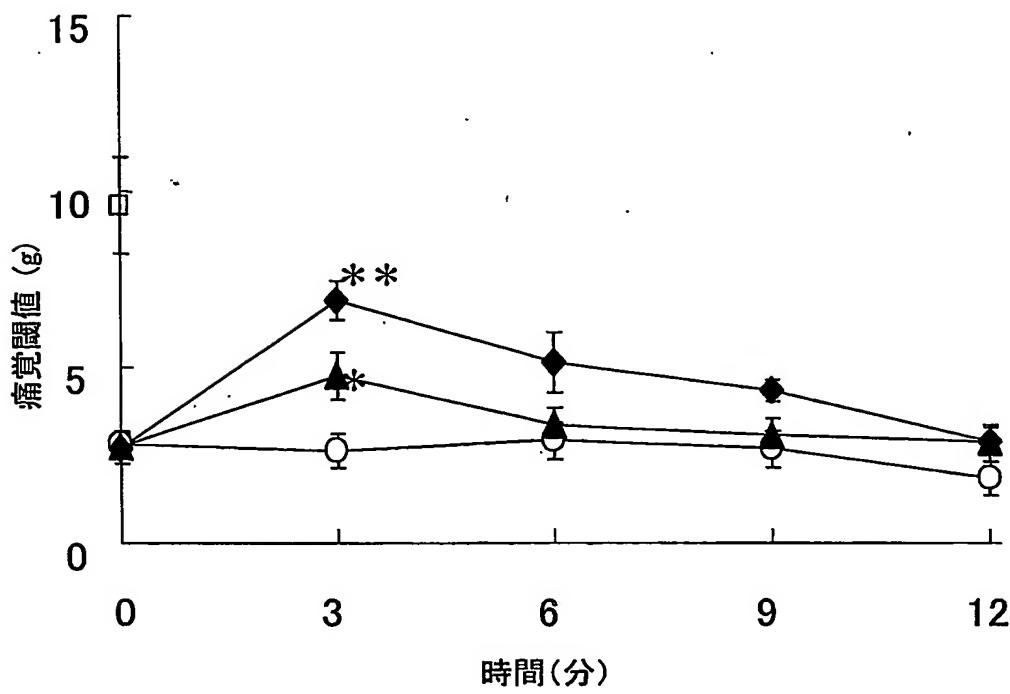


図 9

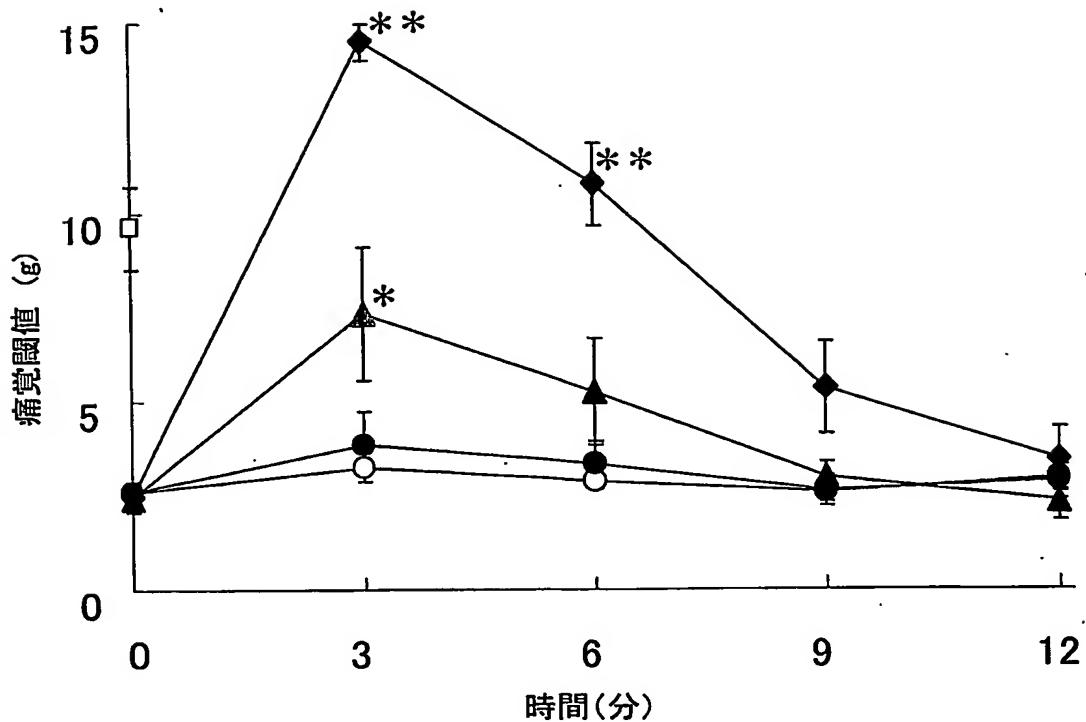


図 10

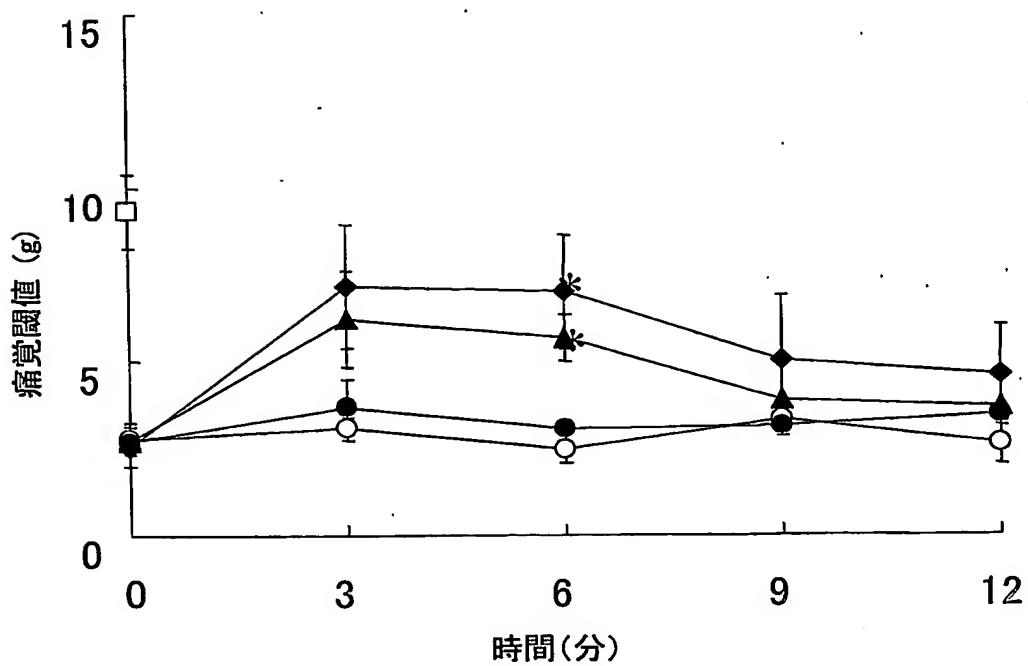


図 1 1

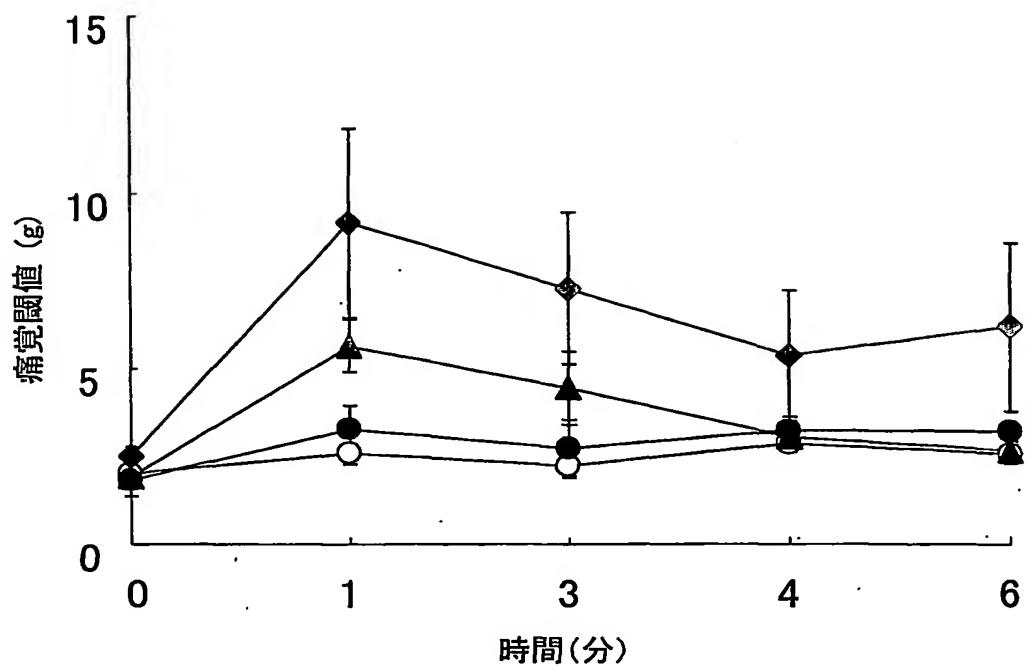


図 1 2

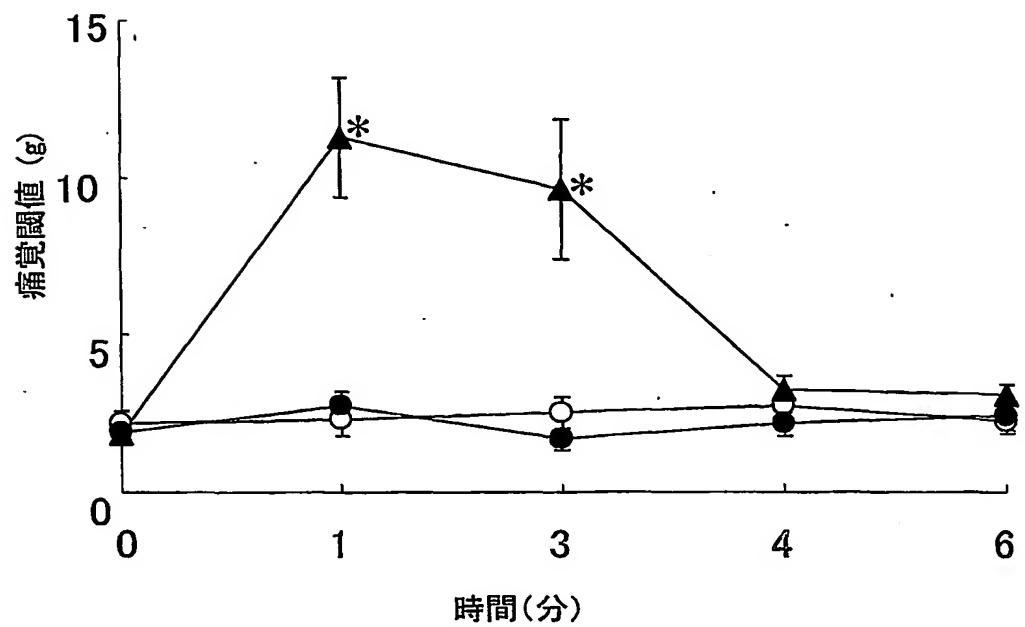


図 1 3

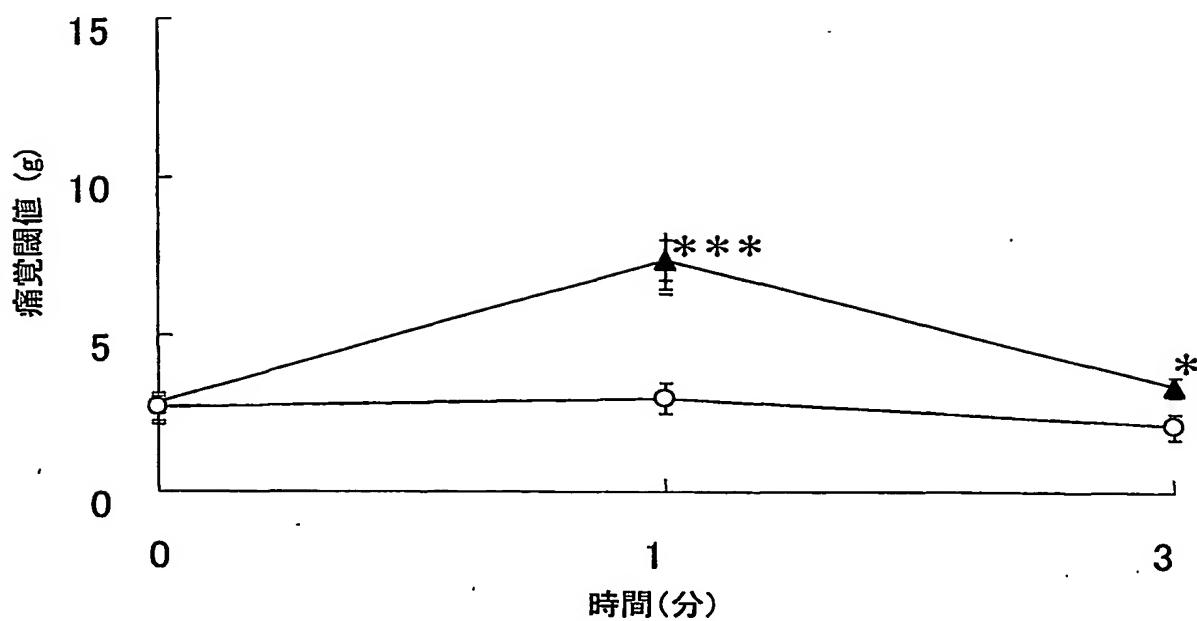
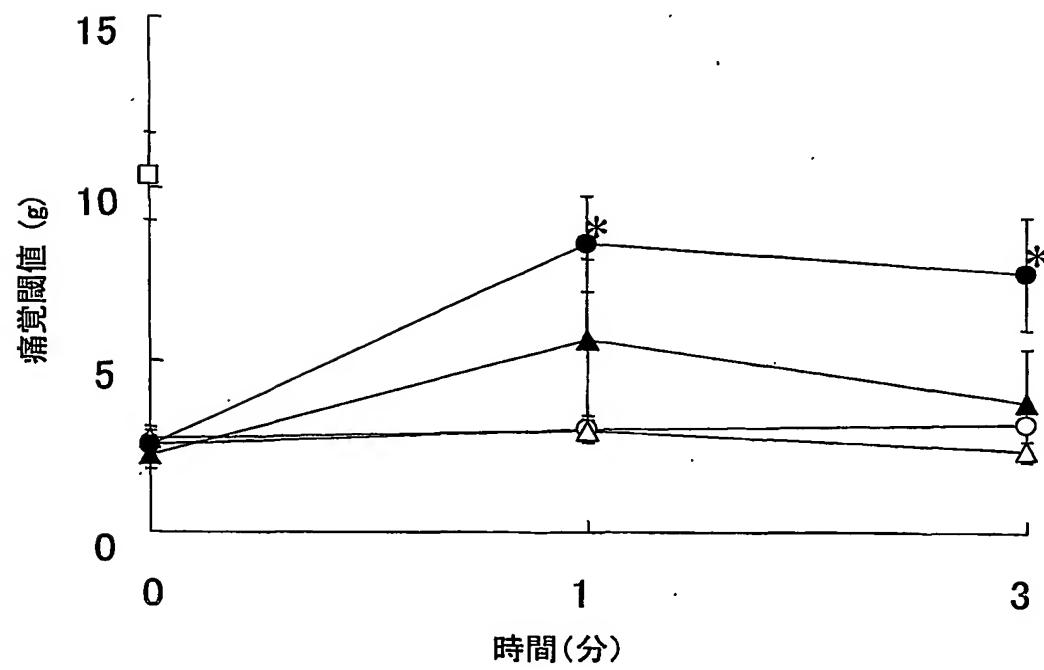


図 1 4



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004758

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/4178, 31/496, 31/4025, 31/4523, 31/4164,  
31/135, A61P25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/4178, 31/496, 31/4025, 31/4523, 31/4164,  
31/135, A61P25/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Olsen U.B. et al., ReN 1869, a novel tricyclic antihistamine, is active against neurogenic pain and inflammation, European Journal of Pharmacology, Vol.435, 2002, pages 43 to 57	1-20,23,24
A	Farzin D. et al., Rodent antinociception following acute treatment with different histamine receptor agonist and antagonist, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, Vol.72, 2002, pages 751 to 760	1-20,23,24
A	JP 2003-064081 A (Les Laboratoires Servier), 05 March, 2003 (05.03.03), & EP 1275647 A1 & BR 202681 A & FR 2827288 A1	1-20,23,24

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
14 May, 2004 (14.05.04)Date of mailing of the international search report  
01 June, 2004 (01.06.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004758

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/012214 A1 (Ortho-Mcneil Pharmaceutical Inc.), 14 February, 2002 (14.02.02), & EP 978512 A & WO 2000/006254 A2 & EP 982300 A2 & EP 1100503 A1	1-20,23,24
A	WO 2002/013821 A1 (GLIATECH, INC.), 21 February, 2002 (21.02.02), & JP 2004-506012 A & US 2002/0042400 A1 & EP 1313470 A1	1-20,23,24
A	US 2001/0049367 A (Bennani Y.L. et al.), 06 December, 2001 (06.12.01), (Family: none)	1-20,23,24
A	JP 2002-521463 A (Societe Civile Bioprojet), 16 July, 2002 (16.07.02), & WO 2000/006254 A1 & EP 1100503 A1	1-20,23,24
A	WO 2001/008705 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 February, 2001 (08.02.01), & EP 1205187 A1 & CA 2379918 A	1-20,23,24
A	WO 2001/014383 A1 (Toray Industries, Inc.), 01 March 2001 (01.03.01), & EP 1219624 A1 & CA 2383146 A	1-20,23,24
A	WO 2002/053153 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 July, 2002 (11.07.02), & CA 2433039 A	1-20,23,24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/004758

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 21, 22  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 21 and 22 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/004758

**<Subject of search>**

Claim 1 relates to a preventive and/or a remedy for neuropathic pain which contains as the active ingredient a compound defined by a desired property "a compound having antagonism to histamine H3 receptor". Although claim 1 involve any compounds having this property, it is recognized that only small part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of "a compound having antagonism to histamine H3 receptor" cannot be specified. Thus, claim 1 does not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6 too.

Such being the case, the search was made on the relationship between "a compound having antagonism to histamine H3 receptor" and "neuropathic pain" and preventives and/or remedies for neuropathic pain which contain compounds as specified in claims 4, 11, 13, 15, 17, 18 and 20 as the active ingredient. Claims 4, 11, 13, 15, 17, 18 and 20 were completely searched.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K45/00, 31/4178, 31/496, 31/4025, 31/4523,  
31/4164, 31/135, A61P25/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K45/00, 31/4178, 31/496, 31/4025, 31/4523,  
31/4164, 31/135, A61P25/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Olsen U. B. et al., ReN 1869, a novel tricyclic antihistamine, is active against neurogenic pain and inflammation, European Journal of Pharmacology, Vol. 435, 2002, p. 43-57	1-20, 23, 24
A	Farzin D. et al., Rodent antinociception following acute treatment with different histamine receptor agonist and antagonist, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, Vol. 72, 2002, p. 751-760	1-20, 23, 24

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.05.2004

国際調査報告の発送日

01.6.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)  
上條 のぶよ

4C 9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

## C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-064081 A (レ ラボラトワール セルヴ イエ), 2003. 03. 05 & EP 1275647 A1 & BR 202681 A & FR 2827288 A1	1-20, 23, 24
A	WO 2002/012214 A1 (オーソーマクニール・ファ ーマシューチカル・インコー・ポレイテッド), 2002. 02. 1 4 & JP 2004-505960 A & EP 9785 12 A & WO 2000/006254 A2 & EP 982300 A2 & EP 1100503 A1	1-20, 23, 24
A	WO 2002/013821 A1 (グリアテック・インコー・ ポレイテッド), 2002. 02. 21 & JP 2004-50 6012 A & US 2002/0042400 A1 & EP 1313470 A1	1-20, 23, 24
A	US 2001/0049367 A (Bennani Y. L. et al.), 2001. 12. 06 (ファミリーなし)	1-20, 23, 24
A	JP 2002-521463 A (ソシエテ シヴィル ビオプ ロジエ), 2002. 07. 16 & WO 2000/0062 54 A1 & EP 1100503 A1	1-20, 23, 24
A	WO 2001/008705 A1 (山之内製薬株式会社), 2 001. 02. 08 & EP 1205187 A1 & CA 2379918 A	1-20, 23, 24
A	WO 2001/014383 A1 (東レ株式会社), 200 1. 03. 01 & EP 1219624 A1 & CA 2 383146 A	1-20, 23, 24
A	WO 2002/053153 A (第一製薬株式会社), 200 2. 07. 11 & CA 2433039 A	1-20, 23, 24

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 21, 22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲21, 22は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT  
17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲1は、「ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする神経因性疼痛の予防及び／または治療剤に関するものである。そして、請求の範囲1は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、「ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、「ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物」と「神経因性疼痛」との関係について、及び、明細書に具体的に効果が裏付けられ、請求の範囲4, 11, 13, 15, 17, 18, 20に特定されている化合物を有効成分とする神経因性疼痛の予防及び／または治療剤について行った。また、請求の範囲4, 11, 13, 15, 17, 18, 20については、完全な調査を行った。